



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 27 974.8

Anmeldetag: 22. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: MESSER GRIESHEIM GMBH, Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Medikament mit Xenon und NO

IPC: A 61 K 33/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

Medikament mit Xenon und NO

Die Erfindung betrifft ein Medikament, das Xenon und NO oder eine NO-abgebende Substanz enthält.

5

In der WO 02/22141 A2 wird der Einsatz von Xenon oder xenonhaltigen Gasen als Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislaufmittel, beschrieben.

10

In der US 5 485 827 wird die Verwendung von NO-haltigen Gasen und NO-abgebenden Verbindungen (nitric oxide releasing compounds) zur Behandlung von Bronchokonstriktion und Asthma beschrieben. NO-abgebende Verbindungen sind z.B. Nitroso-Verbindungen, NO-Metallkomplexe und stickstoffhaltige Verbindungen, die im Körper metabolisiert werden, wobei NO gebildet wird. NO und NO-abgebende Verbindungen sind Vasodilatoren.

15

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Medikament zur Behandlung von Lungenbeschwerden, bereitzustellen.

20

Es wurde gefunden, daß bei Verabreichung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen, insbesondere durch Inhalation, in Kombination mit NO oder NO-haltigen Gasen und/oder NO-abgebenden Verbindungen die Funktion der erkrankten Lunge über die Wirkung von NO hinaus verbessert werden kann.

25

Gegenstand der Erfindung ist ein Medikament mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

30

NO, NO-haltige Gase, NO-abgebende Verbindungen und NO-abgebende Verbindungen enthaltende Aerosole sind Stickstoffmonoxid-Quellen (NO-Quellen).

NO-abgebende Verbindungen sind beispielsweise in der DE 691 27 756 T2 (dort insbesondere Seite 8, Zeile 7, bis Seite 9, Ende des zweiten Absatzes) beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird. NO-abgebende Verbindungen sind z.B. S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP), S-Nitrosocystein,

Nitroprussid, Nitrosoguanidin, Glyceroltrinitrat, Isoamylnitrit, anorganisches Nitrit, Azid oder Hydroxylamin. Die NO-abgebenden Verbindungen werden beispielsweise als Aerosol durch Inhalation in die Lunge eingebracht, wie in der DE 691 27 756 T2 beschrieben ist und worauf hiermit Bezug genommen wird.

5

Nach derzeitigem Kenntnisstand wirkt das Xenon in dem inhalativ verabreichten Medikament auf die glatte Muskulatur der Bronchien und erweitert das Bronchiallumen. Ein Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Xenon und Xenon-haltigen Gasen zur Herstellung eines Medikamentes zur
10 Behandlung, Prävention oder Nachbehandlung von Bronchospasmus und/oder Asthma bronchiale. Das Medikament ist vorzugsweise gasförmig. Das Medikament enthält Xenon in therapeutisch wirksamer Menge, z.B. in subanästhetisch oder anästhetisch wirksamer Menge. Das Medikament ist vorzugsweise ein Inhalationsmedikament.

15

Vorteilhaft werden Xenon und eine NO-Quelle bei Lungenbeschwerden kombiniert über die Lunge verabreicht, wobei sich die Wirkungen von Xenon und NO in synergistischer Weise ergänzen. Inhalierbare Medikamente mit Xenon und einer NO-Quelle werden im allgemeinen zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Atmungsstörungen,

20

Funktionsstörungen der Lunge, Bronchospasmus, von akutem oder chronischem pulmonalem Hochdruck, insbesondere von Pneumonie, traumatischer Verletzung, Aspirations- oder Inhalationsverletzung, Fettembolie in der Lunge, Acidose,

Lungenentzündung, Atmungsdistress-Syndrom bei Erwachsenen, akutem Lungenödem, akuter Höhenkrankheit, Asthma, pulmonalem Hochdruck nach

25 Herzoperation, ständigem pulmonalem Hochdruck bei Neugeborenen, perinatalem Aspirationssyndrom, Hyalin-Membranerkrankung, akuter pulmonaler Thromboembolie, Heparin-Protamin-Reaktionen, Sepsis, Status asthmaticus, Hypoxie, chronischem pulmonalem Hochdruck, bronchopulmonaler Dysplasie, chronischer pulmonaler Thromboembolie, idiopathischen oder primärem pulmonalem Hochdruck, chronischer

30 Hypoxie, ARDS (adult respiratory distress syndrome), IRDS (infant respiratory distress syndrome), Asthma, PPH (angeborener Lungenhochdruck), COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder Herzmißbildung, Lungenunreife bei Früh- und Neugeborenen. Ferner werden Xenon und eine NO-Quelle zur Herstellung eines

inhalierbaren Medikamentes zur Prävention, Prophylaxe, Behandlung oder

Nachbehandlung von Apnoe, insbesondere nach der Anästhesie, verwendet. Besonders vorteilhaft werden Xenon und eine NO-Quelle zur Herstellung eines inhalierbaren Medikamentes zur Prävention, Prophylaxe, Behandlung oder Nachbehandlung von Apnoe bei Früh- und Neugeborenen, insbesondere nach der

5 Anästhesie, verwendet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Inhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und eine NO-Quelle als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung, insbesondere bei

10 Störungen der Lunge von Mensch oder Säugetier.

Zum Einsatz kommen die gasförmigen Medikamente in der Regel als ein die Atmung unterhaltendes Gasgemisch, das Xenon und Sauerstoff oder Xenon, eine NO-Quelle und Sauerstoff enthält. Solche Gasgemische werden

15 beispielsweise in der Notfallmedizin eingesetzt, wo Gasmisch- oder Gasdosiergeräte für den mobilen Einsatz zu aufwendig sind.

Das bereitgestellte Medikament oder das direkt bei der Anwendung, insbesondere in unmittelbarer Nähe zum Patienten, hergestellte Medikament ist

20 beispielsweise ein Gasgemisch, das 1 bis 80 Vol.-% (bezogen auf Normalbedingungen, d.h. 20° C, 1 bar absolut) Xenon enthält (z. B. Rest Sauerstoff). Vorteilhaft enthält das Medikament, das dem Patienten verabreicht wird, Xenon in subanästhetischen Mengen. Als subanästhetische Mengen von

25 Xenon sind solche Mengen oder Konzentrationen von Xenon zu verstehen, die für eine Anästhesie nicht ausreichen. Das sind im allgemeinen Mengen bis zu 70 Vol.-% Xenon, vorzugsweise bis 65 Vol.-%, besonders bevorzugt bis 60 Vol.-%, insbesondere bis 50 Vol.-% Xenon. Reines Xenon wird dementsprechend in den genannten Konzentrationen in das Atemgas des Patienten dosiert. Das heißt

30 das dem Patienten zugeführte Atemgas enthält beispielsweise 5 bis 60 Vol.-%, 5 bis 50 Vol.-%, 5 bis 40 Vol.-%, 5 bis 30 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon. In besonderen Fällen, z.B. bei der Prophylaxe, insbesondere bei längerer Beatmung, kann eine Dosierung von Xenon in dem Atemgas mit einer niedrigen Konzentration, beispielsweise 1 bis 35 Vol.-%, 5 bis 25 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon in dem Atemgas, vorteilhaft sein.

In Notfallsituationen kann es sinnvoll sein, Xenon in hoher Konzentration zu verabreichen.

- 5 Die Gasgemische enthalten vorzugsweise neben Xenon oder Xenon und einer NO-Quelle ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normaldruck gasförmige Stoffe. Solche Gase sind beispielsweise Sauerstoff, ein oder mehrere Inertgase wie Stickstoff oder einem Edelgas (z. B. Helium, Neon, Argon, Krypton).

10

Beispiele von Gasen oder Gasgemischen, die als Medikament eingesetzt

- werden, folgen: 1.) 100 Vol.-% Xenon; 2.) 70 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 3.) 65 Vol.-% Xenon / 5 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 4.) 65 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 5.) 60 Vol.-% Xenon / 10 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 6.) 60 Vol.-% Xenon / 5 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 7.) 60 Vol.-% Xenon / / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 8.) 55 Vol.-% Xenon / 20 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 9.) 55 Vol.-% Xenon / 15 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 10.) 55 Vol.-% Xenon / 10 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 11.) 55 Vol.-% Xenon / 5 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 12.) 55 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 13.) 50 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 14.) 50 Vol.-% Xenon / 5 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 15.) 50 Vol.-% Xenon / 10 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 16.) 50 Vol.-% Xenon / 20 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 17.) 50 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 18.) 45 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 19.) 45 Vol.-% Xenon / 5 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 20.) 45 Vol.-% Xenon / 10 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 21.) 45 Vol.-% Xenon / 15 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 22.) 45 Vol.-% Xenon / 20 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 23.) 45 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 24.) 45 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 25.) 40 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 26.) 40 Vol.-% Xenon / 10 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 27.) 35 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-%
- 15
- 20
- 25
- 30

- Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 28.) 35 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 29.) 30 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 30.) 30 Vol.-% Xenon / 20 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 31.) 30 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 32.) 20 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 33.) 20 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 34.) 15 Vol.-% Xenon / 55 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 35.) 15 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 36.) 10 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 37.) 10 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 38.) 10 Vol.-% Xenon / 60 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 39.) 10 Vol.-% Xenon / 65 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 40.) 5 Vol.-% Xenon / 70 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 41.) 5 Vol.-% Xenon / 65 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 42.) 5 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 43.) 5 Vol.-% Xenon / 65 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 44.) 5 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 45.) 1 Vol.-% Xenon / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 46.) 1 Vol.-% Xenon / 69 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff; 47.) 1 Vol.-% Xenon / 74 Vol.-% Stickstoff / x ppm NO / Rest Sauerstoff. Die Gasgemische enthalten im allgemeinen 0 bis 100 ppm NO ($x = 0$ bis 100), vorzugsweise 0 bis 50 ppm NO ($x = 0$ bis 50), besonders bevorzugt 5 bis 50 ppm NO ($x = 5$ bis 50), insbesondere 10 bis 50 ppm NO ($x = 10$ bis 50).

Die Medikamente werden insbesondere präoperativ, intraoperativ oder postoperativ eingesetzt.

Xenon wird insbesondere bei der Langzeitbeatmung und bei der Prophylaxe in subanästhetischen Konzentrationen in einem atembaren Gas (Atemgas) verabreicht. Insbesondere bei der Langzeitbeatmung ist die Verabreichung von atembaren Gasen mit einem Gehalt von 5 bis 45 Vol.-% Xenon, vorzugsweise 5 bis 40 Vol.-% Xenon, vorteilhaft. Bei der Langzeitbeatmung hat das atembare Gas beispielsweise einen Gehalt von 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff, wobei Sauerstoffgehalt bei Bedarf zeitweise z. B. 30 bis 95 Vol.-% Sauerstoff erhöht werden kann. Das restliche Gas in dem atembaren Gas besteht in der Regel aus Stickstoff oder einem anderen Inertgas und 0 bis 100 ppm NO, vorzugsweise 0

bis 40 ppm NO, besonders bevorzugt 5 bis 40 ppm NO, insbesondere 5 bis 20 ppm NO. Das NO kann auch vorteilhaft nur zeitweise dem atembaren Gas zugefügt werden.

- 5 Das eingesetzte Xenon-Gas hat im allgemeinen die natürliche Isotopenzusammensetzung. Die Isotopenzusammensetzung des Xenons kann sich von der natürlichen Isotopenzusammensetzung unterscheiden. Das Xenon-Gas wird vorzugsweise in hoher Reinheit, wie für medizinische Gase üblich, eingesetzt. Das Xenon-Gas dient vorzugsweise als reines Gas oder im
- 10 Gemisch mit anderen Gasen zur Herstellung eines gasförmigen Arzneimittels für die genannten Anwendungen.

Gasförmiges Xenon (reines Xenon) wird im allgemeinen als komprimiertes Gas in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt.

- 15 Auch können Xenon-haltige Gasgemische in Druckgasbehältern bereitgestellt werden. Das gasförmige Arzneimittel kann auch in einem Behälter als verflüssigtes Gas oder Gasgemisch oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt werden.

- 20 NO und NO-haltige Gase werden vorzugsweise als komprimierte Gase in Druckbehältern bereitgestellt, beispielsweise 200 bis 800 ppm NO in Stickstoff.

Die Gasgemische mit Xenon und NO werden vorzugsweise in Patientennähe frisch hergestellt.

- 25 Das gasförmige Medikament wird in der Regel mit einem Beatmungsgerät mit einer Gasdosiereinheit oder mit einem Anästhesiegerät verabreicht. Das Medikament wird vorteilhaft direkt zur Anwendung aus den reinen Gasen hergestellt, beispielsweise durch Zusammenmischen von Xenon, Sauerstoff, gegebenfalls einem Inertgas und einem NO-haltigen Gas (z. B. mit Hilfe eines
- 30 Anästhesiegerätes oder eines Gasdosiergerätes) in unmittelbarer Nähe zum Patienten.

Eine, mehrere oder alle Gaskomponenten des gasförmigen Medikamentes, insbesondere Xenon, NO-haltiges Gas und Sauerstoff oder ein Atemgas, werden vorteilhaft mit Hilfe eines Gasdosiergerätes gemischt. Mit dem Gasdosiergerät werden die Konzentrationen der Gaskomponenten vorteilhaft während einer Beatmung variiert. Das Gerät und die verschiedenen Verfahren der Gasdosierung, insbesondere die kontinuierliche und diskontinuierliche Gasdosierung mit konstanter oder variabler Gaskomponentenkonzentration, sind in der DE 197 46 742 A1 und der WO 98/31282 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

Das Medikament wird in der Regel als feuchtes Gas oder wasserdampf-gesättigtes Gas dem Patienten verabreicht.

Die Dosierung eines oder mehrerer Gase, insbesondere von NO, erfolgt vorteilhaft nur während der Phasen des Einatmens (Inspiration). Während des Ausatmens (Expiration) erfolgt keine Gasdosierung. Eine auf die Atemzyklen synchronisierte Gasdosierung wird durch eine Triggerung mit Hilfe eines Sensors erreicht. Aufgrund von Sensormeßwerten wird der Beginn der Inspiration oder der Beginn und das Ende der Inspiration von einer Steuereinheit erkannt. Die Gasdosierung erfolgt kontinuierlich (z. B. mit fest vorgegebener Menge oder Konzentration des dosierten Gases pro Inspiration über die gesamte Betriebszeit) oder diskontinuierlich (z. B. mit Dosierpausen), vorzugsweise programmgesteuert (z. B. Zeitprogramm), sensorgesteuert oder mit einer kombinierten Programmsteuerung und Sensorsteuerung.

Die Dosierung eines Gases, insbesondere Xenon und/oder NO-haltiges Gas, erfolgt bei vielen Anwendungen vorteilhaft durch die Kombination einer Grunddosierung und einer additiven Dosierung eines oder mehrerer Gase. Als Grunddosierung kommt beispielsweise eine Dosierung von Xenon und NO-haltigem Gas, eine Dosierung von Xenon oder eine Dosierung von NO-haltigem Gas in betracht. Als additive Dosierung wird z.B. Xenon und NO-haltiges Gas, Xenon oder NO-haltiges Gas einem Atemgas zudosiert.

Der Einsatz von einem oder mehreren Sensoren am Patienten erlaubt eine automatische, patientenbezogene Dosierung von einem oder mehreren Gasen.

Patentansprüche

1. Medikament, enthaltend Xenon und eine NO-Quelle.
2. Medikament nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament gasförmig oder ein Aerosol ist.
3. Medikament nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in anästhetisch wirksamen oder in subanästhetischen Mengen enthalten ist.
4. Kombinationsinhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und eine NO-Quelle als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung.
5. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prävention oder Nachbehandlung von Bronchospasmus und/oder Asthma bronchiale.
6. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen und einer NO-Quelle zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Atmungsstörungen, Funktionsstörungen der Lunge, Bronchospasmus, von akutem oder chronischem pulmonalem Hochdruck.
7. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen und einer NO-Quelle zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Pneumonie, traumatischer Verletzung, Aspirations- oder Inhalationsverletzung, Fettembolie in der Lunge, Acidose, Lungenentzündung, Atmungsdistress-Syndrom bei Erwachsenen, akutem Lungenödem, akuter Höhenkrankheit, Asthma, pulmonalem Hochdruck nach Herzoperation, ständigem pulmonalem Hochdruck bei Neugeborenen, perinatalem Aspirationssyndrom, Hyalin-Membranerkrankung, akuter pulmonaler Thromboembolie, Heparin-Protamin-Reaktionen, Sepsis, Status asthmaticus, Hypoxie, chronischem pulmonalem Hochdruck, bronchopulmonaler Dysplasie, chronischer pulmonaler Thromboembolie, idiopathischen oder primärem pulmonalem Hochdruck, chronischer Hypoxie, ARDS (adult respiratory distress syndrome), IRDS, Asthma, PPH

(angeborener Lungenhochdruck), COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder Herzmißbildung, Lungenunreife bei Früh- und Neugeborenen.

8. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen und einer NO-Quelle zur Herstellung eines inhalierbaren Medikamentes zur Prävention, Prophylaxe, Behandlung oder Nachbehandlung von Apnoe, insbesondere nach der Anästhesie.

Zusammenfassung**Medikament mit Xenon und NO**

Xenon oder Xenon-haltige Gase und NO werden als Medikament eingesetzt.
Xenon oder Xenon-haltige Gase dienen zur Herstellung eines Medikamentes zur
Behandlung, Prävention oder Nachbehandlung von Bronchospasmus und/oder
Asthma bronchiale. Xenon oder Xenon-haltige Gase und eine NO-Quelle dienen
zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder
Prävention von Atmungsstörungen, Funktionsstörungen der Lunge,
Bronchospasmus und von anderen Lungenbeschwerden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.